

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

D-Cura 2.400 I.E./ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing (36 druppels) bevat 60 microgram colecalciferol, overeenkomend met 2.400 I.E. vitamine D3.

1 druppel bevat 1,67 microgram colecalciferol, overeenkomend met 66,7 I.E. vitamine D3.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Druppels voor oraal gebruik, oplossing

Heldere, licht gele, olieachtige vloeistof met een sinaasappelgeur.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Behandeling van vitamine D deficiëntie bij volwassenen, adolescenten en kinderen
- Profylaxe van vitamine D deficiëntie bij malabsorptie bij volwassenen, adolescenten en kinderen
- Profylaxe van rachitis bij te vroeg geboren kinderen, zuigelingen en kinderen
- Profylaxe van osteomalacie veroorzaakt door vitamine D deficiëntie bij volwassenen
- Ondersteunende behandeling bij osteoporose, in combinatie met calcium en, indien wenselijk, met een specifieke anti-osteoporose middel bij volwassenen

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

De aanbevolen dosis is afhankelijk van de indicatie van de patiënt overeenkomstig de onderstaande tabel:

<b>Indicatie</b>	<b>Gelijk aan vitamine D3 I.E./dag</b>	<b>Dagelijkse dosis: aantal druppels/dag</b>	<b>Commentaar</b>
Behandeling van vitamine D deficiëntie bij volwassenen, adolescenten en kinderen	Volwassenen en adolescenten: 800-4.000 I.E.*	12-60 druppels per dag	Deficiëntie: serum 25-hydroxycalciferol (25OHD) < 25 nmol/l. Patiënt zijn 25OHD serumwaarde, leeftijd, symptomen, evenals vitamine D suppletie uit andere bronnen, waaronder de huid, dienen in overweging te worden genomen.**
	Kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar: 800-2.000 I.E.	12-30 druppels per dag	
Profylaxe van vitamine D deficiëntie bij malabsorptie bij volwassenen, adolescenten en kinderen	Volwassenen en adolescenten: 800-2.000 I.E.	12-30 druppels per dag	Bij niveaus van 25OHD tussen 25-50 nmol/l.
	Kinderen en zuigelingen: 667 I.E	10 druppels per dag	
Profylaxe van rachitis bij te vroeg geboren kinderen, zuigelingen en kinderen	Premature baby's met geboorte gewicht van < 1500 g (700-1500 g): 1.000 I.E.	Premature baby's met geboorte gewicht van <1500 g (700-1500 g): 15 druppels per dag	
	Premature baby's met geboorte gewicht van > 1500 g: 500 I.E.	Premature baby's met geboorte gewicht van > 1500 g: 7-8 druppels per dag	
	< 1 jaar: 400 I.E.	< 1 jaar: 6 druppels per dag	
	> 1 jaar: 400-600 I.E.	> 1 jaar: 6-9 druppels per dag	
Profylaxe van osteomalacie veroorzaakt door vitamine D deficiëntie bij volwassenen	Onderhoud: 1.000-2.000 I.E	Onderhoudsdosering: 15-30 druppels per dag	Een adequate calcium-suppletie wordt aanbevolen.
Ondersteunende behandeling bij osteoporose, in combinatie met calcium en, indien wenselijk, met een specifieke anti-osteoporose middel bij volwassenen	800-1.000 I.E.	12 tot 15 druppels per dag	

\* Bij grote hoeveelheden druppels kunnen patiënten de totale dagdosering verdelen over meerdere innames per dag.

\*\* De dosering dient individueel te worden bepaald door de behandeld arts.

Noodzakelijke aanvullende behandeling met D-CURA moet worden besloten door de behandelend arts. Serumconcentraties van 25-hydroxycalciferol en calcium dienen gecontroleerd te worden na de start van de behandeling. De noodzaak voor verdere monitoring kan individueel worden bepaald aan de hand van de toegediende dosis en de individuele behoeften van de patiënt.

#### Speciale populaties

##### *Nierinsufficiëntie*

D-CURA mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Zie rubriek 4.4. voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

##### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De oplossing dient te worden ingenomen met behulp van een lepel vloeistof. De behandelingsduur is afhankelijk van het verloop van de ziekte.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypercalciëmie en/of hypercalciurie.
- Nefrolithiase en/of nefrocalcinose.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Hypervitaminose D

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Tijdens een behandeling, moet het calciumgehalte in het serum en in de urine worden gecontroleerd en de nierfunctie dient gecontroleerd te worden door meting van de serum-creatinine gehalten. Deze controles zijn vooral belangrijk bij oudere patiënten en bij gelijktijdige behandeling met hartglycosiden of diuretica. In het geval van hypercalciëmie of tekenen van een verminderde nierfunctie, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Het wordt aanbevolen om de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken als het calciumgehalte in de urine een waarde van 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur) overschrijdt.

Bij patiënten met idiopathische infantiele hypercalciëmie (CYP24A1-mutatie) is het risico op hypercalciëmie en secundaire effecten (bv. hypercalciurie, nefrocalcinose, nefrolithiasis) door accumulatie van actieve vitamine D verhoogd. Idiopathische infantiele hypercalciëmie kan asymptomatisch zijn en niet worden herkend bij aanvang van de vitamine D-therapie, en kan worden ontmaskerd en klinisch zichtbaar worden door vitamine D-suppletie.

Bij patiënten met pseudo-hypoparathyreoïdie kan de vitamine D behoefte zijn afgenomen als gevolg van fasen van normale vitamine D gevoeligheid, met het risico op langdurige overdosering. Voor dit soort situaties zijn beter regelbare vitamine D-derivaten beschikbaar.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen is het verstandig om de calciumspiegels in het bloed en de urine te controleren, aangezien er een mogelijkheid bestaat dat gepredisponerde personen hypercalciurie en nierstenen ontwikkelen als reactie op vitamine D-supplementen.

Colecalciferol moet met bijzondere voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een verstoorde nieruitscheiding van calcium en fosfaat, bij behandeling met benzothiadiazine derivaten en bij geïmmobiliseerde patiënten (risico op hypercalciëmie, hypercalciurie en verkalking van zacht weefsel). Calciumwaarden van plasma en urine dienen bij deze patiënten te worden gemonitord.

Colecalciferol moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan sarcoïdose, gezien het risico op een verhoogde omzetting van vitamine D naar zijn actieve metaboliet. Calciumwaarden van serum en urine dienen bij deze patiënten te worden gemonitord.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie die behandeld worden met colecalciferol, moet het effect op het calcium- en fosfaatmetabolisme worden gecontroleerd.

Als andere vitamine D-bevattende geneesmiddelen worden voorgeschreven, dient men rekening te houden met de dosis vitamine D in D-CURA. De extra toediening van vitamine D of calcium dient alleen te worden uitgevoerd onder medisch toezicht. In dergelijke gevallen dienen de calciumwaarden in het serum en de urine te worden gecontroleerd (zie hierboven).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Fenytioïne of barbituraten kunnen de werking van vitamine D verminderen.

Thiazidediuretica kunnen leiden tot hypercalciëmie als gevolg van verminderde uitscheiding van calcium via de nieren. Daarom dienen bij langdurige behandeling de plasma en urine calciumwaarden te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden kan de werking van vitamine D verminderen.

De toxiciteit van hartglycosiden kan toenemen gedurende de behandeling met vitamine D door een verhoogd calciumgehalte (risico op hartritmestoornissen). Het ECG alsmede de calcium-niveaus in het plasma en urine dienen te worden gecontroleerd bij deze patiënten.

Gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselingsharsen zoals cholestyramine of laxantia zoals paraffineolie of geneesmiddelen die leiden tot malabsorptie van vet, bijv. orlistat, kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen. Patiënten moeten vitamine D minstens een uur ervoor of 4-6 uur erna innemen om mogelijke interferentie met hun absorptie te minimaliseren.

Rifampicine kan de werkzaamheid van colecalciferol verminderen door inductie van leverenzymen.

Isoniazide kan de werkzaamheid van vitamine D verminderen door remming van de metabolische activering van vitamine D.

Gelijktijdig gebruik met calciumhoudende producten die in hoge doses worden toegediend, kan het risico op hypercalciëmie verhogen. De calciumspiegels in plasma en urine moeten daarom regelmatig

worden gecontroleerd.

Magnesiumhoudende producten (zoals antacida) mogen tijdens de vitamine D-behandeling niet worden ingenomen vanwege het risico op hypermagnesiëmie.

Producten die fosfor bevatten die in hoge doses worden gebruikt en die gelijktijdig worden gegeven, kunnen het risico op hyperfosfatemie verhogen.

Gelijktijdig gebruik van calcitonine, galliumnitraat, pamidronaatbisfosfonaten of plicamycine met vitamine D kan het effect van deze producten bij de behandeling van hypercalciëmie tegenwerken.

Het cytotoxische middel actinomycine en imidazol-antischimmelmiddelen interfereren met de vitamine D activiteit door het remmen van de omzetting van 25-hydroxyvitamine D in 1,25-dihydroxyvitamine D door het nierenzym 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase.

Vitamine D kan de opname van aluminium in de darm verhogen en daardoor de serumconcentraties van aluminium verhogen. Langdurig of overmatig gebruik van antacida die aluminium bevatten, moet worden vermeden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Tijdens zwangerschap en borstvoeding is voldoende vitamine D-inname noodzakelijk. De aanbevolen dagelijkse inname van vitamine D tijdens zwangerschap en borstvoeding volgt de nationale richtlijnen en is ongeveer 600 I.E.

##### *Zwangerschap*

Dagelijkse doses van meer dan 600 I.E. mogen alleen worden ingenomen als dit strikt geïndiceerd is en alleen als het absoluut noodzakelijk is om een vitamine D-tekort te corrigeren.

Tijdens de zwangerschap mag de dagelijkse inname niet hoger zijn dan 4.000 I.E. vitamine D.

Overdosering van vitamine D moet worden vermeden tijdens de zwangerschap, omdat langdurige hypercalciëmie kan leiden tot lichamelijke en mentale retardatie, supralvulaire aortastenose en retinopathie bij het kind (zie rubriek 4.4).

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit van hoge doses vitamine D aangetoond (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D in therapeutische doses teratogeen is bij mensen.

##### *Borstvoeding*

D-CURA kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding bij een vitamine D-tekort.

Vitamine D en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het geven van extra vitamine D aan het kind.

Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met D-CURA moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de moeder in overweging moet worden genomen.

##### *Vruchtbaarheid*

Normale endogene vitamine D-spiegels hebben naar verwachting geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid. De invloed van hoge doses vitamine D op de vruchtbaarheid is niet bekend.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Colecalciferol kan de volgende bijwerkingen veroorzaken, vooral bij overdosering.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie en systeem / orgaanklassen. Frequentie categorieën worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1 / 1.000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $<1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentie van bijwerkingen is niet bekend aangezien er geen grotere klinische onderzoeken zijn uitgevoerd die een schatting van de frequenties mogelijk zouden maken. De volgende reacties zijn gemeld:

##### Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem.

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Hypercalciëmie, hypercalciurie

##### Maagdarmstelselaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Constipatie, flatulentie, misselijkheid, buikpijn, maagpijn, diarree.

##### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, huiduitslag, urticaria.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Volgens beschikbare wetenschappelijke gegevens, is de intoxicatie zeer zeldzaam en kan de dosis en de duur van de behandeling van persoon tot persoon verschillen. Erkend wordt echter dat intoxicatie kan optreden bij patiënten met serum 25(OH)D hoger dan 150 ng/ml.

Daarom wordt gewaarschuwd voor inname van vitamine D zonder medisch toezicht.

##### Symptomen van overdosering

Overdosering leidt tot verhoogde fosfor-niveaus in serum en urine, evenals tot een hypercalciëmië-syndroom en daardoor ook tot calciumafzetting in de weefsels en vooral in de nieren (nefrolithiase, nefrocalcinose) en in de bloedvaten.

De symptomen van intoxicatie zijn weinig karakteristiek en manifesteren zich als misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, verlies van eetlust, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie en, in de laatste fase, uitdroging. Typische biochemische bevindingen zijn hypercalciëmië, hypercalciurie, alsmede een toename van serum-25-hydroxycoleciferol-concentraties.

### Behandeling van een overdosering

Symptomen van chronische vitamine D-overdosering kunnen geforceerde diurese vereisen, alsmede toediening van glucocorticoiden of calcitonine.

Overdosering vereist maatregelen voor de behandeling van de vaak aanhoudende en in bepaalde omstandigheden levensbedreigende hypercalciëmië.

De eerste maatregel is om te stoppen met het vitamine D-preparaat; het duurt enkele weken om de hypercalciëmië veroorzaakt door vitamine D-intoxicatie te normaliseren.

Afhankelijk van de mate van hypercalciëmië omvatten de maatregelen een dieet dat weinig tot geen calcium bevat, overvloedige vloeistof inname, toename van de urinaire excretie door toediening van het geneesmiddel furosemide, evenals de toediening van glucocorticoiden en calcitonine.

Indien de nierfunctie adequaat is, kan het calciumgehalte betrouwbaar worden verlaagd door infusies van een isotone natriumchlorideoplossing (3-6 liter per 24 uur) met toevoeging van furosemide en in sommige gevallen ook natriumedetaat (15 mg/kg lichaamsgewicht/uur), dit alles onder continue monitoring van de calciumgehalten en ECG-bewaking. Bij een beperkte urine-uitscheiding (oligoanurie) is echter hemodialyse met een calciumvrij dialysaat noodzakelijk.

Er bestaat geen speciaal antidotum.

Het wordt aanbevolen om patiënten die chronisch worden behandeld met hoge doses vitamine D te wijzen op de symptomen van mogelijke overdosering (misselijkheid, braken, aanvankelijk ook diarree, later constipatie, anorexie, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, spierzwakte, aanhoudende slaperigheid, azotemie, polydipsie en polyurie).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D, coleciferol, ATC-code: A11CC05.

Colecalciferol (vitamine D<sub>3</sub>) wordt gevormd in de huid bij blootstelling aan UV licht en wordt omgezet in zijn biologisch actieve vorm, 1,25-dihydroxycoleciferol in twee hydroxylatie stappen, eerst in de lever (positie 25) en vervolgens in het nierweefsel (positie 1). Samen met het

bij schildklierhormoon en calcitonine, heeft 1,25-hydroxycoleciferol een aanzienlijke invloed op de regulering van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Bij vitamine D-deficiëntie verkalkt het skelet niet (resulteert in rachitis) of treedt botontkalking op (resulteert in osteomalacie).

Volgens de productie, de fysiologische regulatie en het werkingsmechanisme zou vitamine D<sub>3</sub> moeten worden beschouwd als een voorloper van het steroïdhormoon. Naast de fysiologische aanmaak van coleciferol in de huid, kan coleciferol via de voeding of in de vorm van een geneesmiddel worden toegediend. Aangezien in het laatste geval de productremming van de cutane vitamine D synthese wordt omzeild, kan overdosering en vergiftiging voorkomen. Ergocalciferol (vitamine D<sub>2</sub>) wordt gesynthetiseerd door planten. Mensen activeren het metabolisch op dezelfde wijze als coleciferol. Het heeft dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve effecten.

Volwassenen hebben 5 µg per dag nodig, overeenkomend met 200 IE. Gezonde volwassenen kunnen hun behoefte dekken door het zelf produceren van vitamine D door voldoende blootstelling aan de zon. Vitamine D-voorziening via de voeding speelt een ondergeschikte rol, maar kan belangrijk zijn onder kritische omstandigheden (klimaat, levensstijl).

Vis en visleverolie zijn bijzonder rijk aan vitamine D, kleine hoeveelheden zijn te vinden in vlees, eigeel, melk, zuivelproducten en avocado.

Deficiëntieziekten kunnen optreden, onder andere bij onvolgroeide premature pasgeborenen, zuigelingen die uitsluitend borstvoeding ontvangen gedurende meer dan zes maanden zonder toevoeging van calcium-bevattende voedingsmiddelen en kinderen die gevoed worden met een strikt vegetarisch dieet. De oorzaken van zelden voorkomende vitamine D-deficiëntie bij volwassenen kunnen onvoldoende inname via de voeding, onvoldoende blootstelling aan UV licht, malabsorptie en slechte spijsvertering, levercirrose en nierinsufficiëntie zijn.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

In voedingsdoses wordt vitamine D bijna volledig uit het voedsel geabsorbeerd samen met de voedingslipiden. Hogere doses worden opgenomen in een verhouding van ca. 2:3. Huid onder blootstelling aan UV licht synthetiseert vitamine D uit 7-dehydrocholesterol. Vitamine D wordt getransporteerd naar de lever via een specifiek transporteiwit. In de lever wordt het gemetaboliseerd door een microsomaal hydroxylase tot 25-hydroxycoleciferol. Vitamine D en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de gal en de ontlasting.

Vitamine D wordt opgeslagen in het vetweefsel en heeft derhalve een lange biologische halfwaardetijd. Na hoge doses vitamine D kan de concentratie van 25-hydroxyvitamine D in het serum een aantal maanden verhoogd zijn. Hypercalciëmie als gevolg van overdosering kan een aantal weken aanhouden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten in niet-klinische toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht worden beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, wat erop wijst dat dergelijke toxiciteit alleen waarschijnlijk zal optreden bij chronische overdosering, waarbij hypercalciëmie zou kunnen optreden.

Bij doses die veel hoger zijn dan het therapeutische bereik bij mensen, is teratogeniteit waargenomen



in dierstudies.

Normale endogene niveaus van coledalciferol hebben geen potentiële mutagene of carcinogene activiteit.

Er is verder geen informatie die relevant is voor de veiligheidsbeoordeling naast wat wordt vermeld in andere delen van de SmPC.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- all-rac- $\alpha$ -Tocoferolacetaat
- Zoete sinaasappelschil-olie
- Polyglyceryloleaat (E475)
- Geraffineerde olijfolie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

3 maanden na opening

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1, 2, 3 of 4 container(s) met druppelpipet met 10 ml oplossing

Container: 10 ml flacon van geperst bruin glas, type III

Druppelpipet: centrale druppelpipet gemaakt uit wit polyethyleen

Afsluiting: draaidop gemaakt uit wit polypropyleen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la pastorale 26-28  
1080 Brussel  
BELGIË  
Tel. +32 2 4114828

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 112993

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 11 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 30 september 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 19 mei 2023